

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication : 2 737 723  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : 95 09683

⑤① Int Cl<sup>6</sup> : C 07 D 295/08, A 61 K 31/495

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 09.08.95.

③① Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 14.02.97 Bulletin 97/07.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥① Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME  
— FR.

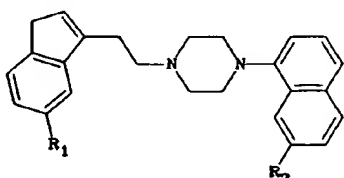
⑦② Inventeur(s) : VASSAL THIERRY, PEYNOT MICHEL  
CHARLES, ALLEN JOHN, THENOT JEAN PAUL,  
MANOURY PHILIPPE, SEVRIN MIREILLE et  
GEORGE PASCAL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire :

⑤④ DERIVES DE 1-(2-(1H-INDEN-3-YL)ETHYL)-4-(NAPHTALEN-1-YL)- PIPERAZINE, LEUR PREPARATION ET  
LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑤⑦ Composés répondant à la formule générale (I)



(I)

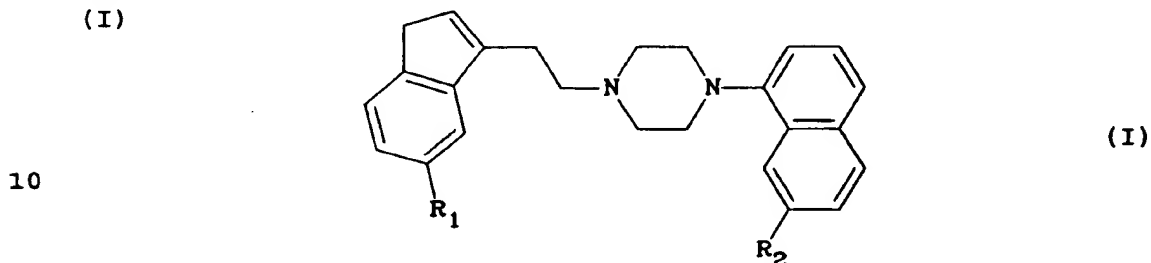
dans laquelle l'un des symboles R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représente un  
groupe hydroxy, et l'autre représente un atome d'hydro-  
gène ou un groupe hydroxy ou méthoxy.  
Application en thérapeutique.

FR 2 737 723 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de 1-[2-(1H-indén-3-yl)éthyl]-4-(naphtalén-1-yl)pipérazine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



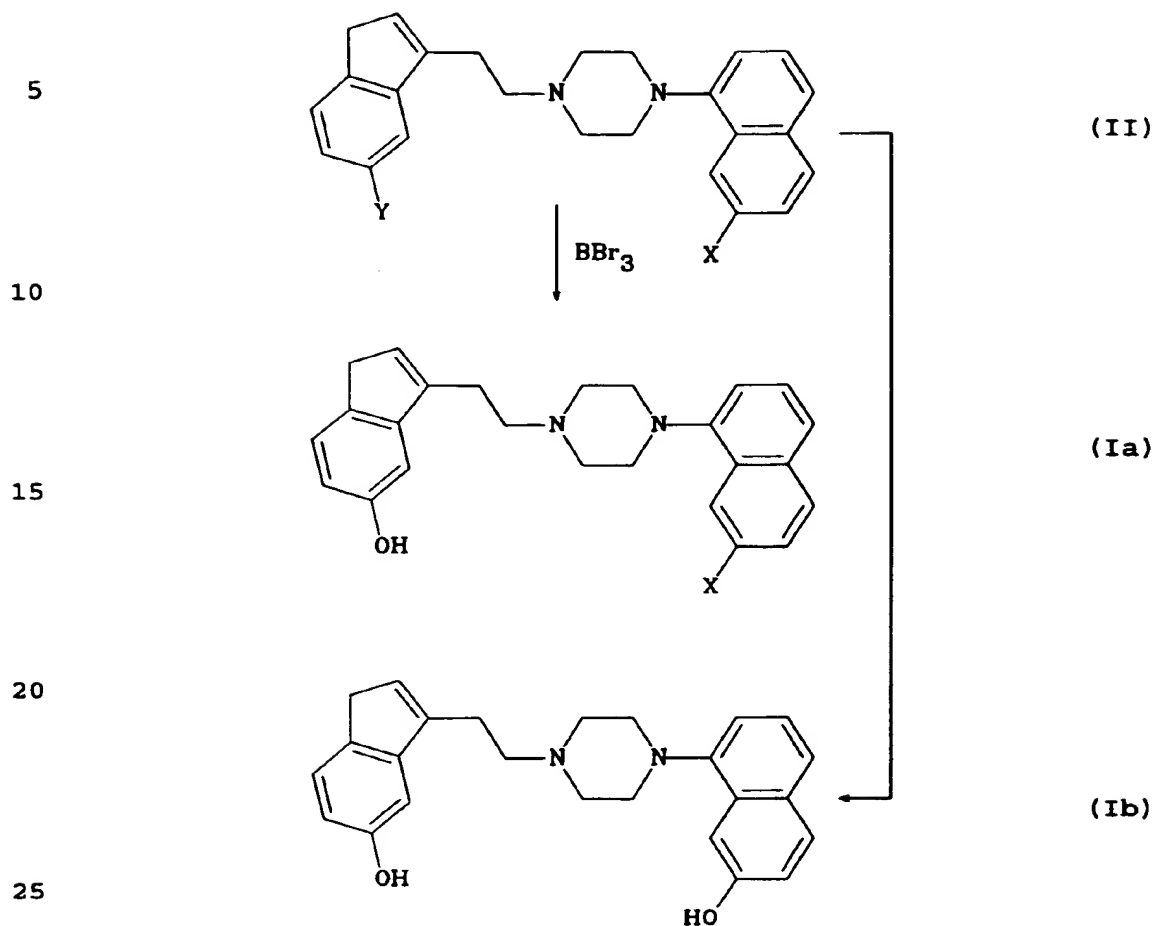
- 15 dans laquelle l'un des symboles  $R_1$  et  $R_2$  représente un groupe hydroxy, et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou méthoxy.

Les composés selon l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

- 20 Des composés de structure chimique analogue à celle des composés de formule générale (I), et qui sont utilisables comme agents antidépresseurs et anxiolytiques, sont décrits dans la demande de brevet EP-0490772.
- 25 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par des procédés illustrés par les schémas 1 et 2 qui suivent.

- Selon le schéma 1, on traite un composé de formule générale (II), dans laquelle Y représente un groupe méthoxy et X représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, par le tribromure de bore, dans un solvant inerte aprotique, par exemple le dichlorométhane, à une température de  $-70^{\circ}\text{C}$  à  $-5^{\circ}\text{C}$ , pour obtenir un composé de formule générale (Ia), qui
- 30 correspond à la formule générale (I) lorsque  $R_1$  représente un groupe hydroxy et  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.

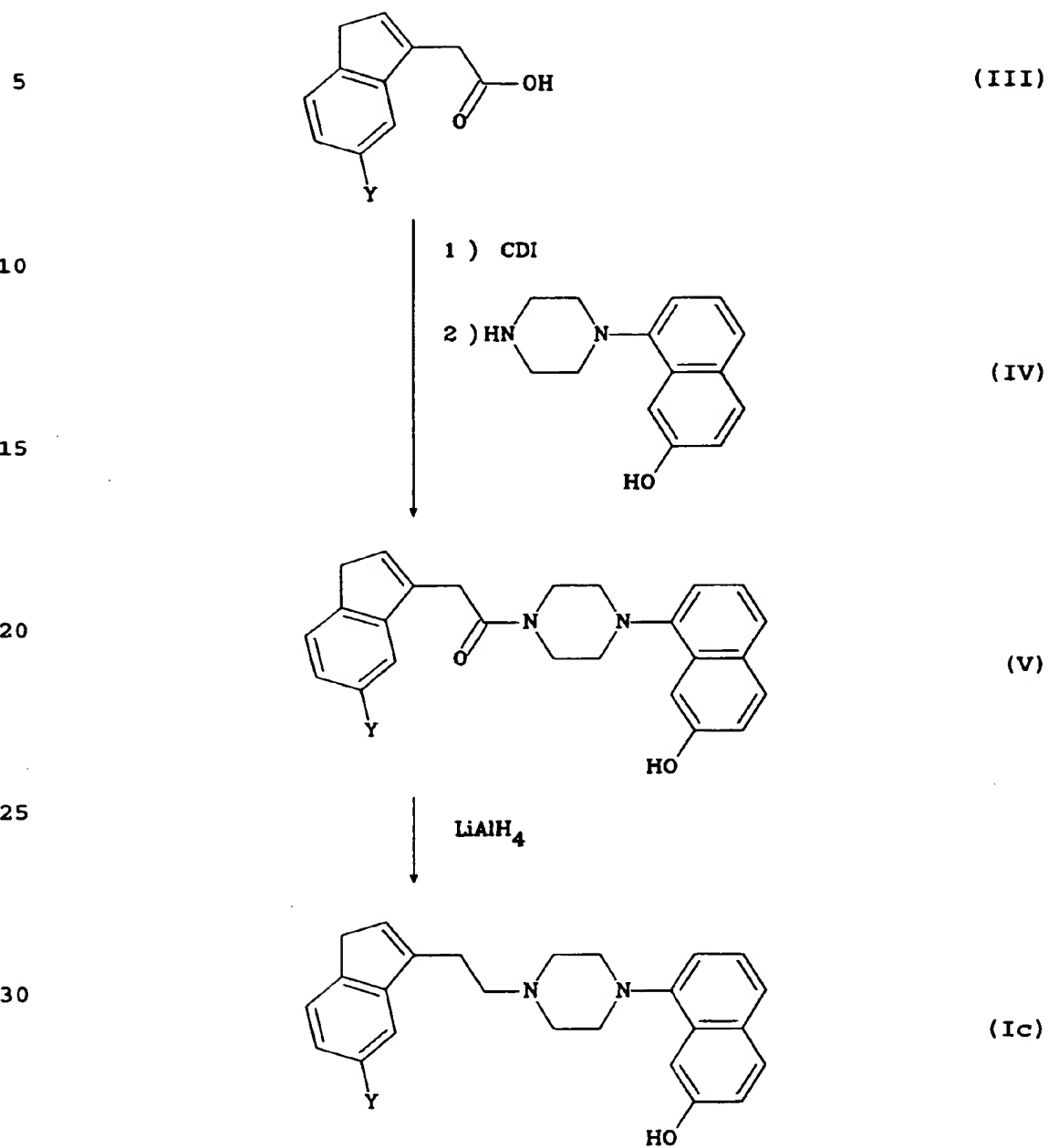
Schéma 1



Lorsque X représente un groupe méthoxy, et si on le désire, on traite le composé de formule générale (II) par un large excès de tribromure de bore, pour aboutir finalement au composé de formule (Ib) qui correspond à la formule générale (I) lorsque  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe hydroxy.

Selon le schéma 2 on fait réagir le dérivé d'acide 1H-indène-3-acétique de formule générale (III), dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, d'abord avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole, dans un solvant inerte, tel que le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 50°C, pour obtenir *in situ* l'imidazolide correspondant,

## Schéma 2



puis on traite ce dernier avec le dérivé de pipérazine de formule (IV), dans un solvant inerte, tel qu'un solvant étheré, par exemple le tétrahydrofurane ou le dioxane, à une température de 20 à 50°C, pour obtenir l'amide de formule

5 générale (V).

Finalement on réduit ce dernier au moyen d'un agent réducteur simple ou complexe, tel qu'un hydrure alcalin ou métallique, par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium, l'hydrure de bore, le complexe hydrure de bore-tétrahydro-  
10 furane ou hydrure de bore-sulfure de diméthyle, l'hydrure d'aluminium, dans un solvant inerte, aromatique ou étheré, par exemple le toluène, le xylène, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, à une température de 30 à 140°C, selon le solvant, pour obtenir un composé de formule  
15 générale (Ic), qui correspond à la formule générale (I) lorsque R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et R<sub>2</sub> représente un groupe hydroxy.

Les composés de départ de formule générale (II) peuvent être  
20 préparés par un procédé illustré par le schéma 3 qui suit.

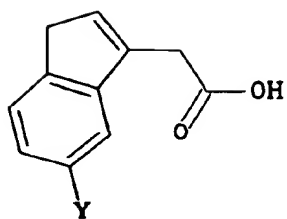
On traite un dérivé d'acide 1H-indène-3-acétique de formule générale (III), dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, avec un agent réducteur, simple ou complexe, tel  
25 qu'un hydrure alcalin ou métallique, par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium, l'hydrure de bore, le complexe hydrure de bore-tétrahydrofurane ou hydrure de bore-sulfure de diméthyle ou l'hydrure d'aluminium, dans un solvant inerte, aromatique ou étheré, par exemple le toluène, le  
30 xylène, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le dioxane, à une température de 30 à 140°C, selon le solvant, pour former l'alcool de formule générale (III).

On traite ensuite cet alcool par le chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, en présence d'une base organique  
35 telle que la triéthylamine ou la pyridine, et éventuellement en présence d'un solvant inerte, à une température de 0 à 40°C, pour obtenir le dérivé de formule générale (IV). Finalement on fait réagir ce dernier avec un dérivé de pipérazine de formule générale (V), dans laquelle X est tel que

défini ci-dessus, à une température de 100 à 150°C,

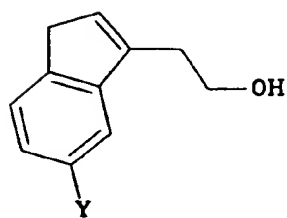
## Schéma 3

5



(III)

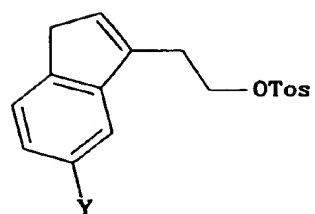
10

 $\text{LiAlH}_4$ 

(VI)

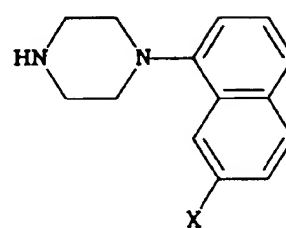
15

Cl-Tos



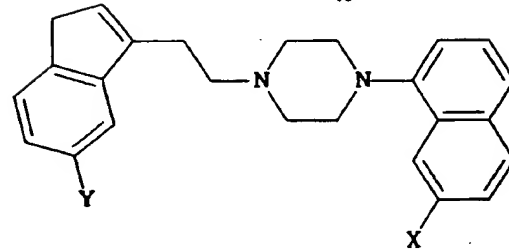
(VII)

25



(VIII)

30



(II)

35

de préférence à 130°C, éventuellement dans un solvant à point d'ébullition élevé, tel que le toluène, le xylène, le *N,N*-diméthylformamide ou la 1-méthylpyrrolidin-2-one.

- 5 Les composés de départ de formule générale (III) sont décrits dans C.A. 76(23) 140279s, C.A. 104(1) 5652q et *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* (1972) 1(7) 941 : on traite la 2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one (Y=H, disponible dans le commerce) ou la 6-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-one (Y=OCH<sub>3</sub>),  
10 décrite dans *J. Org. Chem.* (1970) 35(3) 647 et *J. Org. Chem.* (1977) 42(12) 2155 par le bromoacétate d'éthyle en présence de zinc en poudre dans les conditions de la réaction de Reformatsky, pour obtenir un mélange de (6-Y-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-ylidène)acétate d'éthyle et de 5-Y-1*H*-indène-3-acé-  
15 tate d'éthyle. L'hydrolyse de ce mélange en milieu alcoolique basique fournit ensuite l'acide de formule générale (II).

- Les dérivés de pipérazine de formule générale (VIII) sont  
20 connus et peuvent être obtenus par des méthodes décrites dans la littérature, par exemple dans les demandes de brevets EP-0343050, EP-0354093 et EP-0434561, dans *J. Med. Chem.* (1986) 29(11) 2379, *J. Med. Chem.* (1988) 31(10) 1968 et dans *J. Med. Chem.* (1991) 34(8) 2623.

25

Les exemples qui suivent illustrent en détail la préparation des composés selon l'invention.

- Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN  
30 confirment les structures des produits obtenus.

#### Exemple 1

3-[2-[4-(7-Méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-1*H*-indén-5-ol.

35

##### 1.1. 5-Méthoxy-1*H*-indène-3-éthanol.

On prépare une suspension de 0,76 g (0,02 mole) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 50 ml d'éther diéthylique, on ajoute une solution de 2,04 g (0,01 mole) d'acide 5-méthoxy-



1H-indène-3-acétique, on agite le mélange et on le chauffe au reflux pendant 32h.

On laisse refroidir le mélange, on l'hydrolyse avec 1,6 ml de solution aqueuse à 10% de tartrate double de potassium et  
5 de sodium, on le rechauffe à l'ébullition pendant 1h, on le filtre, en rinçant le résidu avec du tétrahydrofurane, et on évapore le filtrat sous pression réduite.

On obtient 1,8 g de résidu huileux qu'on purifie par distillation.

10 On obtient 1,55 g de liquide jaune qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.2. 4-Méthylbenzènesulfonate de 2-(5-méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyle.

15 On dissout 1,27 g (0,0067 mole) de 5-méthoxy-1H-indène-3-éthanol dans 11 ml de pyridine sèche, on agite le mélange, on le refroidit par un bain de glace, on ajoute peu à peu 1,4 g (0,0073 mole) de chlorure d'acide 4-méthylbenzènesulfonique, et on maintient l'agitation à froid pendant une  
20 nuit, puis à température ambiante pendant 4h.

On verse la solution sur un mélange de 16 ml d'acide chlorhydrique 10N et 48 g de glace, on traite le mélange obtenu à l'éther diéthylique, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la  
25 filtre et on évapore le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,94 g de produit huileux incolore qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.3. 4-[2-(5-Méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyl]-1-(7-méthoxy-naphtalén-1-yl)pipérazine.  
30

On mélange 2,07 (0,006 mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de 2-(5-méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyle et 2,90 g (0,012 mole) de 1-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine, on agite le mélange, on le place sous atmosphère d'argon et on le chauffe au bain  
35 d'huile à 130°C pendant 2h.

On reprend le mélange avec du dichlorométhane, on lave la solution à l'eau, à la soude diluée, puis de nouveau à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le filtrat sous pression réduite.

On obtient 4,08 g d'huile qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone 92/8.

On obtient 2,09 g de composé.

5

1.4. 3-[2-[4-(7-Méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazin-1-yl]-éthyl]-1H-indén-5-ol.

Dans un ballon tricol placé sous atmosphère d'argon et refroidi à -70°C à l'aide d'un bain d'alcool et de glace carbonique on introduit 1,85 g (4,45 mmoles) de 4-[2-(5-méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyl]-1-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine et 100 ml de dichlorométhane, et on ajoute, goutte à goutte, 13,5 ml (3 équivalents) de tribromure de bore en solution 1M dans le dichlorométhane. On maintient l'agitation à -70°C pendant 1h, puis on agite à -20°C pendant 1h, puis à -5°C pendant 30 min.

On arrête la réaction par addition de glace et d'eau, on ajoute de l'ammoniaque, on extrait le mélange trois fois avec du chloroforme, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 1,6 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice, d'abord avec un mélange de pentane et de tétrahydrofurane 70/30, puis avec un mélange d'éther diéthylique et de pentane 90/10.

Après cristallisation dans l'éther diéthylique on isole finalement 0,245 g de composé.

Point de fusion : 162-163°C.

30 Exemple 2

Dichlorhydrate de 8-[4-[2-(5-hydroxy-1H-indén-3-yl)éthyl]-pipérazin-1-yl]naphtalén-2-ol.

Dans un ballon tricol placé sous atmosphère d'argon et refroidi à -70°C à l'aide d'un bain d'alcool et de glace carbonique on introduit 1,5 g (3,1 mmoles) de 4-[2-(5-méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyl]-1-(7-méthoxynaphtalén-1-yl)pipérazine et 100 ml de dichlorométhane, et on ajoute, goutte à goutte, 19 ml (6 équivalents) de tribromure de bore en

solution 1M dans le dichlorométhane. On maintient l'agitation à -70°C pendant 1h30, on laisse revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 2h, on refroidit le mélange avec un bain de glace, on ajoute de la glace et de l'eau puis de l'ammoniaque, on sépare le précipité par filtration et on le sèche sous vide.

On le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant d'abord avec un mélange de chloroforme et de méthanol 96/4 puis avec un mélange de pentane et de tétrahydrofurane 65/35.

On prépare le dichlorhydrate en reprenant le produit purifié dans un mélange de chloroforme et de méthanol, on ajoute un peu d'éther chlorhydrique puis de l'éther diisopropylique, on gratte le tube pour provoquer la cristallisation, on filtre les cristaux et on les sèche immédiatement sous vide. On isole finalement 0,50 g de dichlorhydrate. Point de fusion : 178-180°C.

### Exemple 3

8-[4-[2-(5-Méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyl]pipérazin-1-yl]naphtalén-2-ol.

#### 3.1. 8-(Pipérazin-1-yl)naphtalén-2-ol.

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon on introduit 12,5 g (7,85 mmoles) de 8-aminonaphtalén-2-ol, 350 ml de butanol et 15,4 g (1,1 équivalent) de chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine, on chauffe le mélange au reflux pendant 10h, on ajoute encore 7,7 g de chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine et on poursuit le chauffage pendant 18h.

On concentre le mélange en évaporant une partie du butanol, et on sépare le précipité par filtration.

On obtient 11 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol 85/15 contenant 1,5% d'ammoniaque, puis avec un mélange de chloroforme et de méthanol 83/17 contenant 1,7% d'ammoniaque. On obtient 6,8 g de composé.

3.2. 8-[4-[2-(5-Méthoxy-1H-indén-3-yl)acétyl]pipérazin-1-yl]naphtalén-2-ol.

Dans un ballon tricol placé sous argon on introduit 6 g (29,3 mmoles) d'acide 5-méthoxy-1H-indène-3-acétique, 200 ml  
5 de tétrahydrofurane et 7,15 g (1,5 équivalent) de *N,N'*-carbonyldiimidazole, on agite le mélange à température ambiante pendant 1h30 et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 6,7 g (1,1 équivalent de 8-(pipérazin-1-yl)naphtalén-2-ol dans 150 ml d'un mélange de tétrahydrofurane et de *N,N*-  
10 diméthylformamide 50/50.

On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 2h, on tiédist le mélange à 50°C, et on agite à cette température pendant encore 1h30.

On ajoute de l'eau glacée, on extrait le mélange trois fois  
15 avec de l'éther diéthylique, on lave la phase organique deux fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 15 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un  
20 mélange d'éther diéthylique et de méthanol 99/1.

On obtient 6,7 g de composé.

3.3. 8-[4-[2-(5-Méthoxy-1H-indén-3-yl)éthyl]pipérazin-1-yl]naphtalén-2-ol.

25 Dans un ballon tricol placé sous atmosphère d'argon et refroidi par un bain de glace on introduit 0,86 g (2 équivalents) d'hydruure de lithium et d'aluminium et 80 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, goutte à goutte, 4,7 g (11,3 mmoles) de 8-[4-[2-(5-méthoxy-1H-indén-3-yl)acétyl]pipé-  
30 razin-1-yl]naphtalén-2-ol en solution dans 400 ml de tétrahydrofurane, et on agite le mélange pendant 2h.

On le refroidit avec un bain de glace, on ajoute une solution saturée de sulfate de sodium, on filtre sur kieselguhr en rinçant le solide avec de l'éther diéthylique et du tétra-  
35 hydrofurane, on sépare la phase aqueuse par décantation, on l'extrait deux fois à l'éther diéthylique, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.  
On obtient 5 g de produit brut qu'on purifie par chromato-

graphie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et d'éthanol 98,5/1,5.

On isole finalement 1,0 g de composé.

Point de fusion : 194-195°C.

5

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances thérapeutiques.

- 5 Ainsi ils ont été testés *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT<sub>1A</sub>, présents dans l'hippocampe du rat, selon un protocole décrit par Sanger et Schoemaker, *Psychopharmacology* (1992) 108 85-92. Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique
- 10 marqué, la [<sup>3</sup>H]-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline (désignée ci-après par "[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT" et décrite par Gozlan et coll., *Nature* (1983) 305 140-142) sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

- Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de
- 15 160 à 200 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise l'hippocampe. On broie le tissu dans un appareil Ultra-Turrax Polytron™ pendant 30 s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50 mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg
- 20 de tissu frais par ml). On lave les tissus homogénéisés trois fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois pendant 10 min à 48000xg et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le tampon pour arriver à une concentra-
- 25 tion de 100 mg de tissu de départ par ml de tampon à 50 mM. On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 min.

- La liaison avec la [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT (1 nM) est déterminée par incubation de 100 µl de suspension de membranes dans un volume final de 1 ml de tampon contenant 10 µM de pargyline
- 30 et 3 µM de paroxétine.

Après une incubation de 15 min à 37°C on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave trois fois avec des quantités aliquotes de 5 ml de tampon

- glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide. La liaison spécifique de la [ $^3\text{H}$ ]-8-OH-DPAT est définie comme la quantité radioactive retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation dans la hydroxy-5 tryptamine à 10  $\mu\text{M}$ . A une concentration de 1 nM de [ $^3\text{H}$ ]-8-OH-DPAT la liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.
- Pour chaque concentration de composés étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [ $^3\text{H}$ ]-8-OH-DPAT, puis la concentration  $\text{CI}_{50}$ , concentration qui inhibe 50% de la liaison.
- Les  $\text{CI}_{50}$  se situent entre 1 et 100 nM.
- 15 Les composés de l'invention ont aussi fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques  $5\text{HT}_{1D}$  présents dans le noyau caudé de bovin, mise en évidence par le déplacement d'un ligand spécifique marqué, la [ $^3\text{H}$ ]-5-hydroxytryptamine, essentiellement comme décrit par Heuring et Peroutka dans *J. Neurosci.*, (1987), 7, 804-903.
- 20 Le noyau caudé de bovin (Collectorgane, Paris) est conservé à  $-80^\circ\text{C}$  jusqu'à l'utilisation. Le tissu est broyé dans un appareil Ultra-Turrax Polytron™ pendant 30s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50mM dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg de tissu frais par ml). Les tissus homogénéisés sont lavés deux fois à  $4^\circ\text{C}$  et centrifugés pendant 10 min à 40000xg, le culot étant remis à chaque fois en suspension dans du tampon glacé. Finalement le dernier culot est mis en suspension dans le tampon pour arriver à une concentration de 100 mg de tissu de départ par ml de tampon à 50mM, et laissé à incuber à  $37^\circ\text{C}$  pendant 15 min. La suspension membranaire est ensuite centrifugée pendant 10 min à 40000xg et le culot est remis en suspension dans 8 volumes de milieu d'incubation contenant du Tris (50mM), de l'acide ascorbique (0,1%), du chlorure de calcium (4mM), de la pargylline (10 $\mu\text{M}$ ), de la mésulergine (100nM) et de la 8-hydroxy-dipropylamino-tétraline (100nM), et dont le pH est ajusté à 7,4

avec de l'acide chlorhydrique.

La liaison avec la [ $^3\text{H}$ ]-5-hydroxytryptamine (2nM) est déterminée par incubation de 100  $\mu\text{l}$  de suspension de membranes dans un volume final de 1 ml de milieu d'incubation.

- 5 Après une incubation de 30 min à 37°C suivie d'une incubation de 5 min entre 0 et 4°C, les membranes sont récupérées par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave deux fois avec des quantités aliquotes de 1ml de tampon Tris 50mM glacé, et dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlor-
- 10 hydrique.

- Les filtres sont extraits dans le liquide de scintillation et la radioactivité est mesurée par scintigraphie liquide. La liaison spécifique de la [ $^3\text{H}$ ]-5-hydroxytryptamine est définie comme la quantité de radioactivité retenue sur les
- 15 filtres et pouvant être inhibée par co-incubation avec la 5-hydroxytryptamine à 0,1 $\mu\text{M}$ . A une concentration de 2nM de [ $^3\text{H}$ ]-5-hydroxytryptamine la liaison spécifique représente 70% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

- Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le
- 20 pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [ $^3\text{H}$ ]-5-hydroxytryptamine, puis la concentration  $\text{CI}_{50}$ , concentration qui inhibe 50% de la liaison.

Les composés de l'invention les plus actifs, dans cet essai, ont une  $\text{CI}_{50}$  de 1 à 10 nM.

- 25 Les composés de l'invention ont encore fait l'objet d'un essai *in vitro* de déplacement de la liaison de la spipérone sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>2</sub>) du cortex cérébral du rat.

- 30 Pour cet essai on prélève les cerveaux de rats, on en dissèque le cortex et on l'homogénéise à 0°C dans 10 volumes d'un mélange contenant, par litre, 50 millimoles de tampon Tris/HCl à pH = 7,4, 120 millimoles de chlorure de sodium et 5 millimoles de chlorure de potassium. On centrifuge le
- 35 mélange homogène à 40000xg pendant 10 min puis, à deux reprises, on récupère le culot, on le lave en le mettant en suspension dans le même mélange tampon, on l'homogénéise de nouveau et on le centrifuge. Pour terminer on dilue le culot final dans le même mélange tampon à raison de 100 mg de

tissu humide pour 1 ml de tampon.  
On soumet alors le tissu à une incubation préalable de 10 min à 37°C en présence de 10 micromoles/l de pargyline, puis à une incubation de 20 min à 37°C en présence de <sup>3</sup>H-spi-  
5 pérone (activité spécifique : 15 à 30 Ci par millimole) à la concentration de 0,3 nanomole/l et du composé à étudier.  
On récupère ensuite les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™, qu'on lave deux fois avec 5 ml de tampon froid. La radioactivité retenue par le filtre est mesurée  
10 par scintigraphie liquide.  
Pour évaluer l'activité des composés on établit la courbe du pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de <sup>3</sup>H-spi-  
pérone en fonction de la concentration en drogue déplaçante. On détermine graphiquement la concentration CI<sub>50</sub>, concentra-  
15 tion qui inhibe 50 % de la liaison spécifique.  
La liaison spécifique est définie comme étant la liaison déplacée par 100 micromoles/l de 5-HT.  
Les composés les plus actifs dans cet essai ont une CI<sub>50</sub> de 1  
10 nM.  
20  
Enfin les composés de l'invention ont fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1C</sub> présents dans le plexus choroïdien de porc, mise en évidence par le déplacement de la liaison  
25 d'un ligand spécifique marqué, la [<sup>3</sup>H]mésulergine, essentiellement comme décrit par Pazos et coll. dans *Eur. J. Pharmacol.*, (1984), 106, 539-546, et par Yagalof et Hartig dans *Mol. Pharmacol.*, (1986), 26, 120-125.  
Le plexus choroïdien (Collectorgane, Paris) est conservé à  
30 -80°C jusqu'à l'utilisation. Le tissu est homogénéisé dans un homogénéisateur Potter™ par 10 à 15 mouvements (800 tpm) dans 10 volumes de saccharose (0,32M) à une température de 0 à 4°C. La suspension membranaire est centrifugée pendant  
10 min à 1000×g (4°C) et le surnageant est centrifugé pen-  
35 dant 20 min à 30000×g (4°C). Le culot est mis en suspension dans 10 volumes de tampon Tris 50mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique, et est ensuite incubé à 37°C pendant 15 min. Finalement la suspension est centrifugée pendant 20 min à 30000×g (4°C), et le culot est repris dans



28 volumes de tampon d'incubation contenant du Tris (50mM), de l'acide ascorbique (0,1%), du chlorure de calcium (4mM) et de la pargylline (10 $\mu$ M), et dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique.

- 5 La liaison avec la [<sup>3</sup>H]mésulergine (1nM) est déterminée par incubation de 100  $\mu$ l de suspension de membranes dans un volume final de 500  $\mu$ l de milieu d'incubation.
- Après une incubation de 30 min à 37°C suivie d'une incubation de 5 min entre 0 et 4°C, les membranes sont récupérées
- 10 par filtration sur filtres Whatman GF/B™, préalablement traités pendant 30 min par de la polyéthylèneimine à 0,05%, et lavées avec deux fois 1 ml de tampon Tris 50mM glacé dont le pH est ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique.
- Les filtres sont extraits dans le liquide de scintillation
- 15 et la radioactivité est mesurée par scintigraphie liquide. La liaison spécifique de la [<sup>3</sup>H]mésulergine est définie comme la quantité de radioactivité retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation avec la 5-hydroxytryptamine à 10 $\mu$ M. A une concentration de 1nM de [<sup>3</sup>H]mésulergine la liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.
- 20 Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [<sup>3</sup>H]mésulergine, puis la concentration CI<sub>50</sub>, concentration qui inhibe
- 25 50% de la liaison.
- Les composés de l'invention ont, dans cet essai, des CI<sub>50</sub> de 1 à 10 nM.

- In vivo*, l'activité centrale (du type 5HT<sub>1A</sub>) des composés de
- 30 l'invention a été évaluée par leurs effets d'hypothermie induits chez la souris 30 min après injection intrapéritonéale de chaque composé étudié, à des doses de 0,1 à 10 mg/kg. On détermine ensuite la DAM, dose active minimale qui provoque une chute de température statistiquement significative.
- 35 Les composés les plus actifs dans cet essai ont une DAM de 1 à 10 mg/kg.

Enfin, l'activité antisérotoninergique (du type 5HT<sub>2</sub>) des

composés de l'invention a été étudiée quant à leur effet sur l'inhibition des "head-twitches" (ébrouements de la tête) provoqués par le L-5-hydroxy-tryptophane (L-5-HTP) chez la souris, selon la méthode décrite par Corne et coll., *Br. J.*

5 *Pharmacol.* (1962) 20 106-120.

Les souris (mâles CD1, Charles River France (18 à 22 g de poids corporel) reçoivent les produits à étudier, à doses croissantes, ou le solvant, par voie intrapéritonéale ou

10 (voie orale) une injection de L-5-HTP à la dose de 250 mg/kg par voie sous-cutanée. Quarante-cinq minutes après cette injection de 5-HTP, le nombre d'ébrouements est compté, pour chaque souris, pendant une minute.

Pour chaque traitement, la moyenne des ébrouements, ainsi  
15 que le pourcentage de variation par rapport au lot témoin, sont calculés.

A partir de la courbe effet-dose, on détermine la  $DA_{50}$  (dose active 50% ou dose qui diminue de 50% le nombre moyen d'ébrouements par rapport aux animaux témoins) par la méthode graphique de Miller et Tainter (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1944) 57 261).

Les  $DA_{50}$  des composés de l'invention sont inférieures à 3 mg/kg par voie intrapéritonéale et sont de l'ordre de 1 à 3 mg/kg par voie orale.

25

Les résultats des essais montrent que les composés de l'invention ont une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de types  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{1D}$  et  $5HT_{1C}$ , ainsi qu'une  
30 certaine affinité pour les récepteurs  $5HT_2$ . *In vivo* ils possèdent des propriétés agonistes  $5HT_{1A}$  et antagonistes  $5HT_2$ .

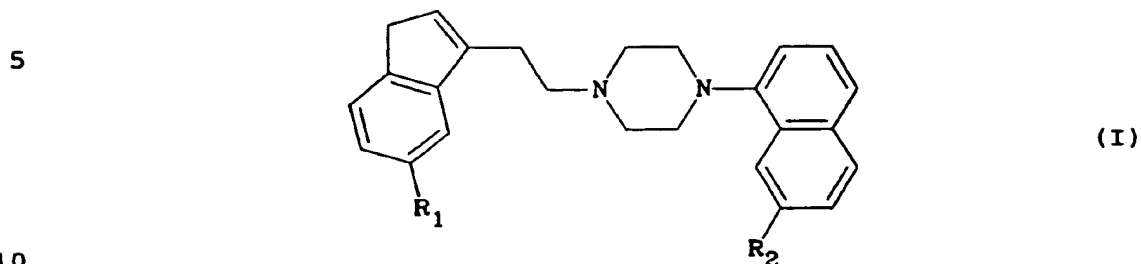
Ces résultats suggèrent que les composés sont utilisables pour le traitement de toutes affections liées à des dysfonctionnements des récepteurs sérotoninergiques de type  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{1D}$ ,  $5HT_{1C}$  et/ou  $5HT_2$ , en particulier pour le traitement des états d'anxiété, de la dépression, des troubles du sommeil, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles liés à l'alcoolisme, des troubles du comportement

sexuel, pour la régulation de la prise de nourriture, et également pour le traitement des désordres vasculaires ou cardiovasculaires tels que la migraine et l'hypertension.

- 5 A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions buvables
- 10 ou injectables, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

## Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

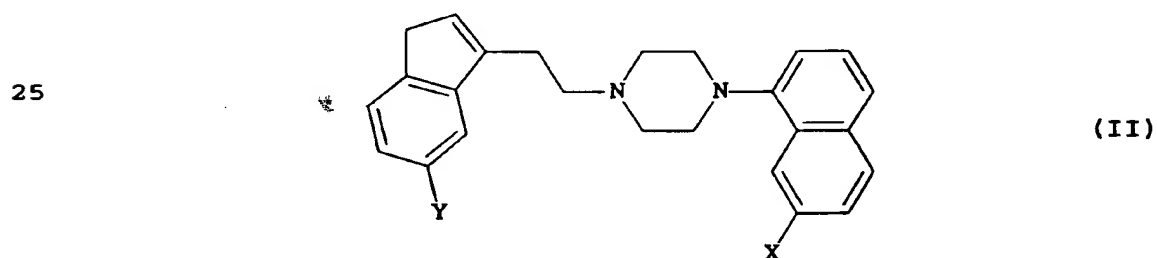


dans laquelle l'un des symboles  $R_1$  et  $R_2$  représente un groupe hydroxy, et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou méthoxy, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

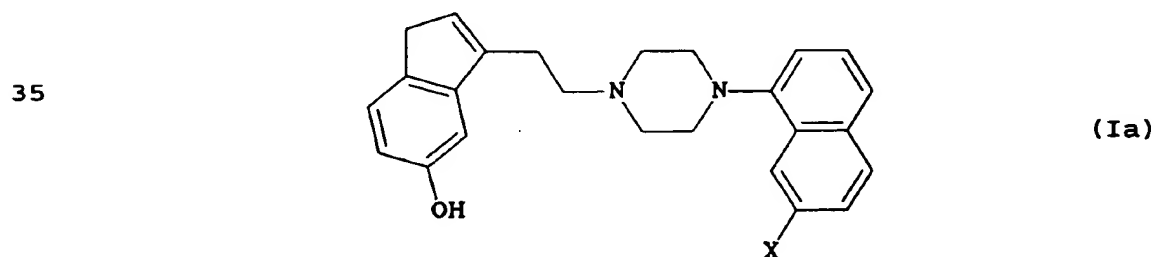
15

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un des symboles  $R_1$  et  $R_2$  représente un groupe hydroxy, et l'autre représente un groupe hydroxy ou méthoxy.

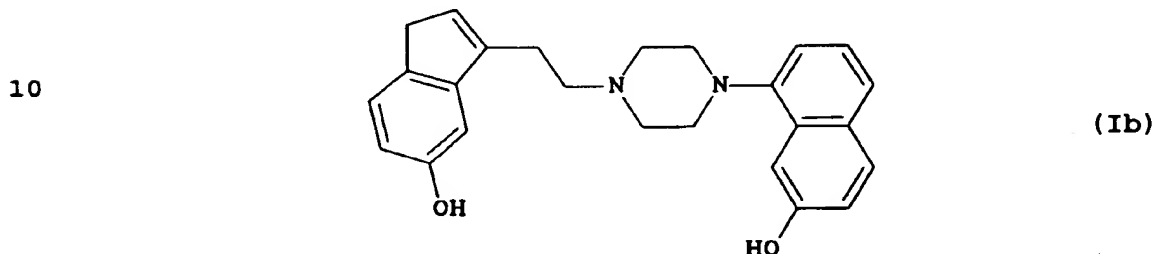
20 3. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on traite un composé de formule générale (II)



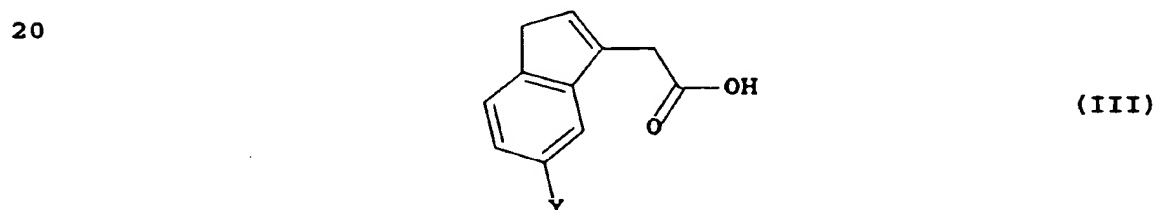
dans laquelle Y représente un groupe méthoxy et X représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, par le tribromure de bore, pour obtenir un composé de formule générale (Ia)



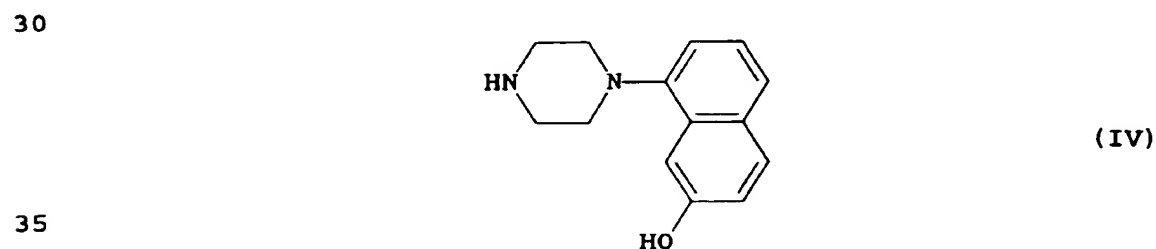
qui correspond à la formule générale (I) lorsque  $R_1$  représente un groupe hydroxy et  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy,  
ou bien, lorsque X représente un groupe méthoxy, et si on le  
5 désire, on traite le composé de formule générale (II) par un large excès de tribromure de bore, pour obtenir un composé de formule (Ib)



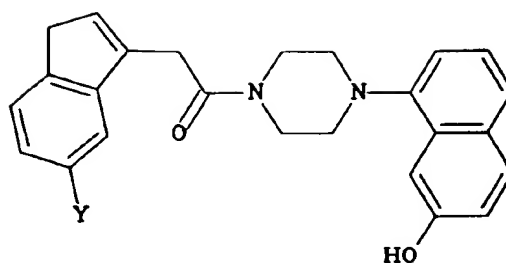
15 qui correspond à la formule générale (I) lorsque  $R_1$  et  $R_2$  représentent chacun un groupe hydroxy, ou bien encore on fait réagir le dérivé d'acide 1H-indène-3-acétique de formule générale (III)



25 dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy d'abord avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole, pour obtenir *in situ* l'imidazolide correspondant, puis on traite ce dernier avec le dérivé de pipérazine de formule (IV)

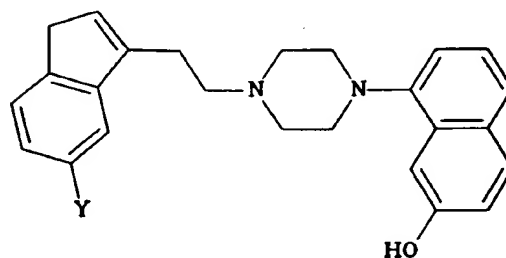


pour obtenir l'amide de formule générale (V)



(V)

qu'on réduit finalement pour obtenir un composé de formule générale (Ic)



(Ic)

qui correspond à la formule générale (I) lorsque  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy et  $R_2$  représente un groupe hydroxy.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1 ou 2.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 ou 2, associé à un excipient.

**INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

# RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

**2737723**

**Nº d'enregistrement**  
**national**

FA 518152  
FR 9509683

<b>DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	EP-A-0 668 273 (SYNTHELABO) * le document en entier *	1,4
A	WO-A-94 00441 (PIERREL S.P.A.) * le document en entier *	1,4
A,D	EP-A-0 490 772 (ADIR ET COMPAGNIE) * le document en entier *	1,4
A	EP-A-0 364 327 (SYNTHELABO) * le document en entier *	1,4
A,D	EP-A-0 354 093 (SYNTHELABO) * le document en entier *	1,4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		<b>C07D</b>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
14 Mai 1996		Kyriakakou, G
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>Δ : membre de la même famille, document correspondant</p>		